

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申請日：西元 2003 年 10 月 15 日
Application Date

申請案號：092128522
Application No.

申請人：田德揚
Applicant(s)

局長

(Director General

蔡練生

發文日期：西元 2003 年 11 月 24 日
Issue Date

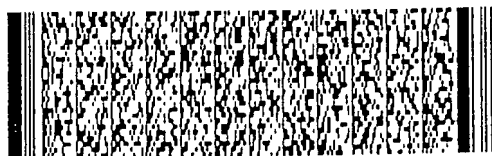
發文字號：09221190070
Serial No.

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

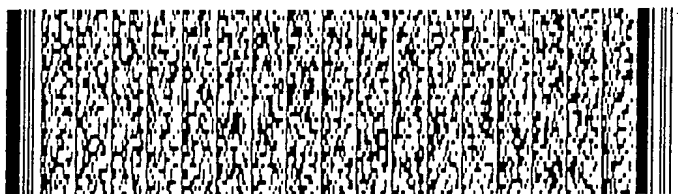
一、 發明名稱	中文	將大分子物質導入活體目標細胞之方法以及系統
	英文	
二、 發明人 (共1人)	姓名 (中文)	1. 田德揚
	姓名 (英文)	1. TIEN, DER YANG
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW
	住居所 (中文)	1. 台北市大安區龍雲里19鄰敦化南路二段70號19樓
	住居所 (英文)	1.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 田德揚
	名稱或 姓名 (英文)	1. TIEN, DER YANG
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW
	住居所 (營業所) (中文)	1. 台北市大安區龍雲里19鄰敦化南路二段70號19樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1.
	代表人 (中文)	1.
	代表人 (英文)	1.



四、中文發明摘要 (發明名稱：將大分子物質導入活體目標細胞之方法以及系統)

本發明係提供一種將大分子物質導入活體目標細胞之方法以及系統，其係令一影像擷取單元擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以及該目標細胞所位於之器官組織的3D血管攝影影像；令一影像融合單元融合該影像擷取單元所擷取之立體結構影像與該3D血管攝影影像進行影像融合，藉以選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物質之輸送途徑；利用選定之血管途徑，令一注射裝置透過一導管注入微泡液體(該微泡液體可為超音波顯影劑或人造血)至該目標細胞；令一能量轉換模組施加能量俾該微泡液體產生生物效應，藉以於該目標細胞之細胞膜上形成非永久性破洞；以及利用選定之血管途徑，令該注射裝置注入欲導入該目標細胞之大分子物質，使該大分子物質透過該細胞膜之破洞進入該目標細胞。本發明之方法係利用目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像與3D血管攝影影像之影像融合，精確定位目標細胞，以選擇最有

六、英文發明摘要 (發明名稱：)



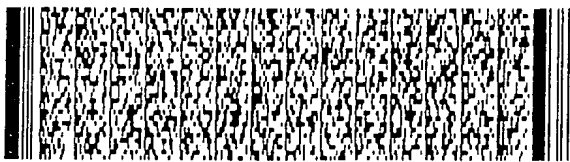
四、中文發明摘要 (發明名稱：將大分子物質導入活體目標細胞之方法以及系統)

效之血管途徑，利用選定之血管途徑，透過導管注入欲導入目標細胞之大分子物質，並藉由施加適當強度之能量調整細胞膜之通透性，使大分子物質經由目標細胞之細胞膜的非永久性破洞進入目標細胞。本發明之方法特別適合應用於基因轉植、基因治療、以及局部投藥，可大幅提昇準確性與效果。

本案代表圖：第 2 圖

(該代表圖無元件符號及其所代表之意義)

六、英文發明摘要 (發明名稱：)



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先

無

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。



五、發明說明 (1)

[發明所屬之技術領域]

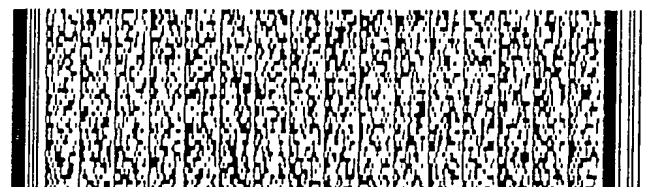
本發明係有關於一種將大分子物質導入活體目標細胞之方法以及系統，特別是有關於藉由超音波調整細胞膜之通透性，使低劑量之大分子物質有效地進入目標細胞的方法與系統。

[先前技術]

腫瘤是人體內某一部分組織細胞在外來或內在有害因素的刺激之下，發生病變而快速增長，並轉移至健康組織，最終危及生命的惡性疾病，通常分為良性和惡性兩種。良性腫瘤一般對人體的危害較小，但惡性腫瘤則嚴重威脅著人類的健康和生命，且不易治療，常帶給患者及其家屬沉重的精神負擔和難以解脫的悲痛。

目前，全世界每年因腫瘤死亡的人數達500萬以上，且惡性腫瘤的死亡率亦為許多國家之各種死亡原因的首位。隨著醫學科學的發展，腫瘤診斷的手段愈來愈先進，治療方法亦日益豐富。腫瘤的治療方法主要包括手術、化療、以及放射療法。就化療而言，由於藥劑毒性的劑量限制，以及無法精準投藥的缺點，常使患者本身的健康受到極大的損害。因此，如何使化療的藥劑以最小的劑量發揮最大的療效，以及改善投藥的精準度，一直是眾人努力的目標。

已有相關研究發現，利用震波碎石術(Shock Wave Lithotripsy, SWL)所產生之能量可以形成微泡並促使細胞膜產生暫時性的破洞，而提高細胞膜的穿透性，以加強



五、發明說明 (2)

局部投藥的'吸收效果。美國第 6,298,264 號專利即揭示一種利用第一與第二脈衝波在細胞周緣產生微泡，並使細胞膜產生暫時性的破洞，而提高細胞膜之穿透性的方法。該方法雖然可將細胞膜之穿透性提昇至 90% 而降低投藥劑量，但該方法並未提及如何精確定位目標細胞以及改善投藥的精準度。因此，仍需要一種可以精確定位目標細胞並改善局部投藥之準確性的方法與系統。

[發明內容]

本發明之目的係提供一種透過最佳途徑注入大分子物質，並使其有效地進入目標細胞的方法以及系統。

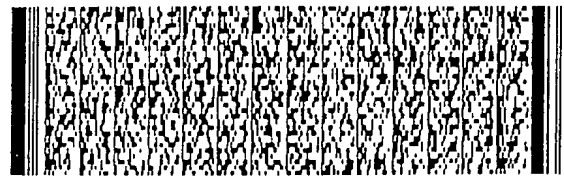
本發明之另一目的，係提供一種可應用於基因轉植並提昇基因轉植之效率的方法以及系統。

本發明之又一目的，係提供一種可應用於基因治療並增進療效的方法以及系統。

本發明之再一目的，係提供一種可應用於局部投藥並改善投藥位置之準確性與藥物效果的方法以及系統。

本發明又另一目的，係提供一種可以使低劑量之藥物正確且有效地進入腫瘤細胞的方法以及系統。

為達上述及其他目的，本發明之將大分子物質導入活目標細胞之系統包括有：一用以擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以及該目標細胞所位於之器官組織的 3D 血管攝影影像之影像擷取單元；一融合該影像擷取單元所擷取之立體結構影像與該 3D 血管攝影影像進行影像融合，藉以選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物

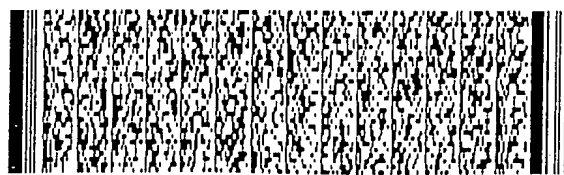
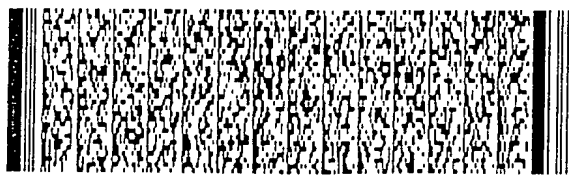


五、發明說明 (3)

質之輸送途徑之影像融合單元；一透過一導管注入微泡液體(該微泡液體可為超音波顯影劑或人造血)至該目標細胞，以及利用選定之血管途徑注入欲導入該目標細胞之大分子物質，俾使該大分子物質透過該細胞膜之破洞進入該目標細胞之注射裝置；以及一施加能量俾使該微泡液體產生生物效應，藉以於該目標細胞之細胞膜上形成非永久性破洞之能量轉換模組。

透過前述本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統，執行本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之方法，係包括下列步驟：首先，令該影像擷取單元擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以及該目標細胞所位於之器官組織的3D血管攝影影像；其次，令該影像融合單元融合該影像擷取單元所擷取之立體結構影像與該3D血管攝影影像進行影像融合，藉以選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物質之輸送途徑；再者，令該注射裝置透過該導管注入微泡液體(該微泡液體可為超音波顯影劑或人造血)至該目標細胞；接著，令該能量轉換模組施加能量俾使該微泡液體產生生物效應，藉以於該目標細胞之細胞膜上形成非永久性破洞；最後，利用選定之血管途徑令該注射裝置注入欲導入該目標細胞之大分子物質，使該大分子物質透過該細胞膜之破洞進入該目標細胞。

相較於習知之定位目標細胞並改善局部投藥之準確性的技術，本發明之方法以及系統，係利用目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像與3D血管攝影影像之影像融



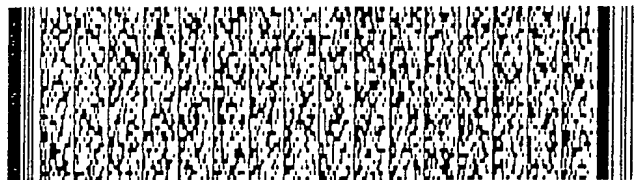
五、發明說明 (4)

合，精確定位目標細胞，以選擇最有效的血管途徑，透過導管利用選定之血管途徑注入欲導入目標細胞之大分子物質；同時，利用分佈在目標細胞周緣之微泡液體，藉由能量的施加，使微泡或超音波顯影劑產生生物效應，而在目標細胞之細胞膜形成非永久性破洞，使所注入之大分子物質得以透過細胞膜之非永久性破洞有效地進入目標細胞，藉以達成降低劑量、節省成本、精確投藥、以及有效治療等優點。

[實施方式]

以下係藉由特定的具體實例說明本發明之實施方式，熟悉此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容輕易地瞭解本發明之其他優點與功效。本發明亦可藉由其他不同的具體實例加以施行或應用，本說明書中的各項細節亦可基於不同觀點與應用在不悖離本發明之精神下進行各種修飾與變更。

本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之方法以及系統，可應用於多種不同的領域，例如基因轉植、基因治療、藥物輸送、局部投藥、以及腫瘤之治療等。其中，本發明之方法以及系統特別適合應用於腫瘤之治療，尤其是實體腫瘤 (solid tumor) 之治療。以實體腫瘤之治療為例，常需要藉由電腦斷層 (Computed Tomography, 又稱為 CT) 或核磁共振造影 (Magnetic Resonance Imaging, 又稱為 MRI) 進行初步診察，擷取腫瘤細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以作為後續治療 (例如，手術、化療、以



五、發明說明 (5)

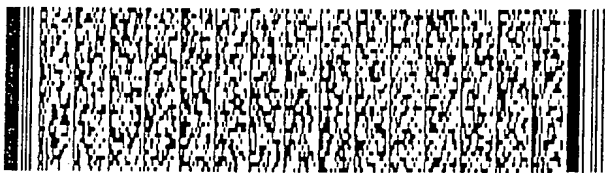
及放射療法'等)之依據。

請參閱第1圖，其中顯示本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統1之基本系統架構，需特別說明者，係該圖式與本說明書中之其他圖式同為一簡化示意圖，為突顯本發明之技術特徵所在，僅以示意方式顯示與本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統1有關之構件，實際之將大分子物質導入活體目標細胞之系統1其構件應更為複雜。

本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統1包括有：一影像擷取單元100、一影像融合單元110、一注射裝置120以及一能量轉換模組130。於本實施例中，該影像擷取單元100、該影像融合單元110、該注射裝置120以及該能量轉換模組130，係透過一微處理單元140加以控制；且該。

該影像擷取單元100，其係用以擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以及該目標細胞所位於之器官組織的3D血管攝影影像。於本實施例中，該影像擷取單元100得為一電腦斷層掃描裝置、核磁共振造影裝置以及血管攝影裝置所組成之群組之一者。且該目標細胞係為至少一腫瘤細胞。

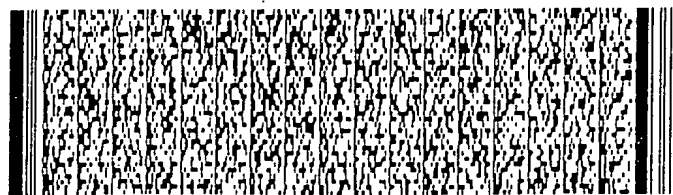
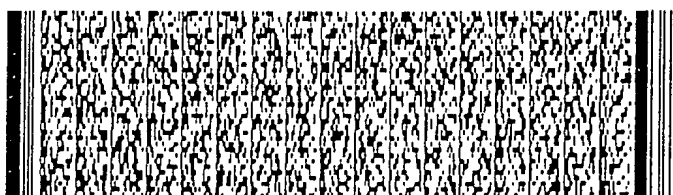
其中，該電腦斷層掃描(CT)裝置係利用校正成扇形的X-光照射身體某一個層面，通常是軸狀的方向，同時利用一整排的偵測器接收穿透過來的訊號。當X-光管固定不動時，偵測器會接收到在這一層，某一方向的訊號。當X-光



五、發明說明 (6)

管對著同一層面循序旋轉，後面的偵測器便會收到同層面，但不同方向的許多訊號，經過電腦運算，便可算出該層面之各個點的密度分佈，再以深淺不同的點狀圖來表示，加強該層面的幾何解析度。就頭部掃瞄而言，大約十五張一公分厚的切面即可以包含整個大腦及小腦，並可清楚地看到腦部的細小結構，可以容易地知道有沒有水腦或血塊。目前快速的全身型掃瞄器可以在病人閉氣下，以三十秒的時間一次掃完整個肝臟，大幅降低呼吸或腸蠕動等因素的干擾，對於較小型的病灶，例如小肝癌，腎上腺瘤，或者胰臟的小病灶，都能夠看清楚且快速的地完成。

而該核磁共振造影 (MRI) 裝置係用以提供清晰且多重平面的造影，其係利用電磁波刺激患者，再以偵測器收集患者所釋出的回波。在多次複雜的「刺激一回波」過程後，便可以根據這些龐大的資料重組出具有高解析度的影像。由於不同的組織受到刺激後，釋出不同的回波，因此在影像上便產生非常良好的對比。相較於電腦斷層掃瞄通常只能掃軸狀斷面 (在頭部頂多加上冠狀面)，核磁共振造影可進行各個角度的掃瞄，對於特殊部位，如腦下垂體、腦幹等部位的構造，都能清晰地呈現出來。另一方面，因為核磁共振造影不使用 X 光，可以減少輻射的危險，通常在十五分鐘內便能完成檢查。在神經系統方面，許多電腦斷層掃瞄會遺漏的小病灶，例如腦幹部的小中風，靠近髖底的小腫瘤，脊髓病變 (如，急性的脊髓外傷或椎間盤突出) 都能輕易呈現。在骨骼肌肉方面，核磁共振造影非常

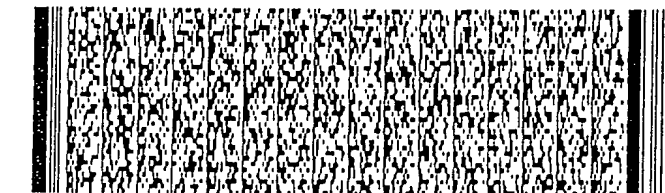


五、發明說明 (7)

適合用於如運動傷害等影響關節及軟組織的檢查。核磁共振造影亦可用來檢查膽道，患者僅需閉氣二十秒便可得到膽道的影像，因此不必再忍受內視鏡逆行性膽胰管攝影(ERCP)的痛苦。

承前所述，相較於該電腦斷層掃描，核磁共振造影之費用較高，仍無法普遍性地用於篩檢，且對於配帶心律調整器或其他生理監視器之病人，仍有許多限制。因此，進行治療時，應視腫瘤的生成位置及患者的個人狀況，選擇適當的方法，擷取器官組織的立體結構影像。惟電腦斷層掃描與核磁共振造影雖可有效地擷取腫瘤細胞所位於之器官組織的立體結構影像；然而，藉由注射的方式進行投藥時，常常無法控制藥物的傳送途徑，就算是利用導管注入藥物，亦無法在事先確認所注入之藥物是否可有效地送達所有的腫瘤細胞，而導致療效不佳。故本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統1，其影像擷取單元100復包括該血管攝影裝置。

該血管攝影裝置係將特殊顯影劑注入血管後所產生之一系列血管影像。例如，要檢查心臟血管系統時，通常係先從鼠蹊部穿刺股動脈，放入導管，然後在X-光透視下，將導管逆行操控到某特定的血管內，再將顯影劑從導管快速注入，同時快速地連續照相，便可以獲得該血管所灌注的某個器官，如大腦、心臟、肝、腎等的血流情形。其中，利用3D重建血管攝影法，可以獲得三維血管攝影影像。例如，可以使用GE公司之診斷性及介入性血管造影系



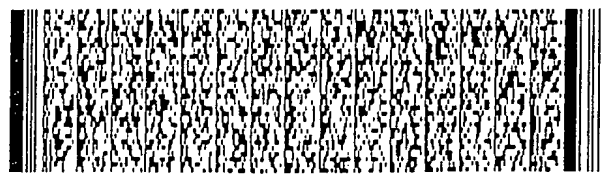
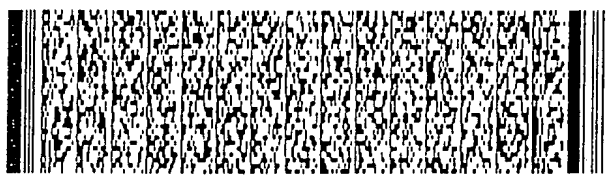
五、發明說明 (8)

統 (Advantx[®] LCA+)、心血管及血管 X 光顯影系統 (Advantx LCV+)、雙平面神經血管 X 光顯影系統 (Advantx LCN+) 擷取腫瘤細胞所位於之器官組織的三維血管攝影影像。

該影像融合單元 110，其係用以融合該影像擷取單元 100 所擷取之立體結構影像與該 3D 血管攝影影像進行影像融合，藉以精確定位該腫瘤細胞，選擇完全涵蓋腫瘤細胞之血管途徑。承前所述，當該影像擷取單元 100 之該電腦斷層掃描裝置與該血管攝影裝置，及 / 或該核磁共振造影裝置與該血管攝影裝置，分別擷取到該腫瘤細胞立體結構影像與該 3D 血管攝影影像時，令該影像融合單元 110 進行影像融合。於本實施例中，係先使該腫瘤細胞所位於之器官組織的立體影像與 3D 血管攝影影像進行影像融合 (又稱為組織對應 (tissue mapping))，並利用經融合之影像，精確定位該腫瘤細胞，選擇最有效之血管途徑，再利用選定之血管途徑透過導管注入藥物，俾確保藥物能夠有效地送達該腫瘤細胞，而達到徹底治療降低再復發機會之目的。

此外，於進行影像融合後，可以精確地顯示腫瘤與周圍血管的相對位置，除了可以精確定位腫瘤細胞外，亦可選擇最有效之血管途徑，透過導管注入治療腫瘤之藥物，並確保藥物能夠精確地送達所有腫瘤細胞。

該注射裝置 120，其係用以透過一導管注入微泡液體至該目標細胞，以及注入欲導入該目標細胞之大分子物質，俾使該大分子物質透過該細胞膜之破洞進入該目標細



五、發明說明 (9)

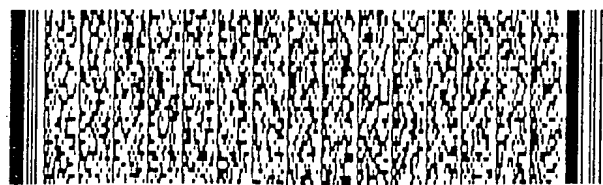
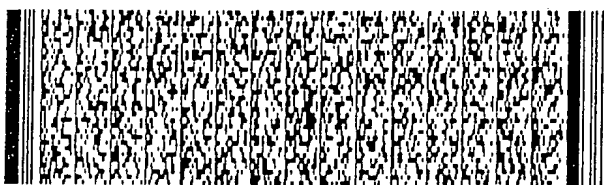
胞。承前所述，於本實施例中，所選定之血管途徑，經由該注射裝置 120 之導管注入微泡液體，使其分佈於腫瘤細胞周緣。該微泡之大小係以 10 微米以下較佳，俾能順利通過微血管。此外，透過導管注入治療藥物之步驟，可在細胞膜形成非永久性的破洞前進行，或在破洞形成後進行。由於藥物係經由腫瘤細胞之細胞膜破洞進入細胞，因此可將投藥劑量降低至 100 倍，同時發揮更佳的療效，不但可以避免藥物的毒性傷害其他細胞，亦可大幅節省藥價的花費。

該能量轉換模組 130，其係用以施加能量俾使該微泡液體產生生物效應，藉以於該目標細胞之細胞膜上形成非永久性破洞。於本實施例中，該能量轉換模組 130 可為一超音波轉換模組，其得施加強度至少為 1 Mpa 之超音波，於細胞膜形成非永久性的破洞，使藥物順利地進入腫瘤細胞中。

請參閱第 2 圖，其中顯示透過前述之將大分子物質導入活體目標細胞之系統 1，執行將大分子物質導入活體目標細胞之系統之方法時之流程圖。

於步驟 S201 中，令該影像擷取單元 100 擷取該腫瘤細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以及該目標細胞所位於之器官組織的 3D 血管攝影影像，接著進行步驟 S202。

於步驟 S202 中，令該影像融合單元 110 融合該影像擷取單元 100 所擷取之立體結構影像與該 3D 血管攝影影像進行影像融合，藉以精確定位該腫瘤細胞，選擇完全涵蓋腫



五、發明說明 (10)

瘤細胞之血管途徑，接著進行步驟 S203。

於步驟 S203中，令該注射裝置 120利用選定之血管途徑透過該導管注入微泡液體至該腫瘤細胞，接著進行步驟 S204。

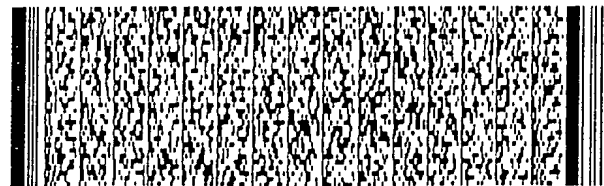
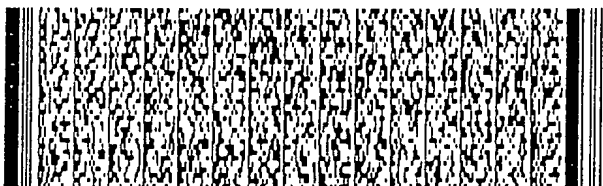
於步驟 S204中，令該能量轉換模組 130施加超音波能量俾使該微泡液體產生生物效應，藉以於該腫瘤細胞之細胞膜上形成非永久性破洞，接著進行步驟 S205。

於步驟 S205中，令該注射裝置 120利用選定之血管途徑注入欲導入該腫瘤細胞之大分子物質，使該大分子物質透過該細胞膜之破洞進入該腫瘤細胞。

本發明之另一實例，係經由導管注入人造血作為微泡液體，由於人造血具有相當小的體積，大約 150奈米，不但不會堵塞毛細血管，也不會進入血管的孔隙，亦可改善使用導管時造成血流量降低所導致之缺氧情況。

另一方面，亦可注入超音波顯影劑擷取 3D血管攝影影像。超音波顯影劑是一些由特殊保護殼層包裹微小氣泡所組成。第一代的顯影劑是內部包裹著空氣的氣泡，例如，由白蛋白經超音波震盪而製成，平均體積 4μ 之 Albunex (Mallinckrodt)。其他超音波顯影劑的實例包括：

Schovist、Echogen、Levovist、Aerosomes等。新一代的超音波顯影劑則係使用較不易溶於水的氣體，例如以全氟碳或四氯化硫為核心，加上由磷脂類、白蛋白、聚合物、或介面活性劑等保護殼層所共同組成者，可延長超音波顯影劑在血液中的壽命，並使其有更強的超音波散射作



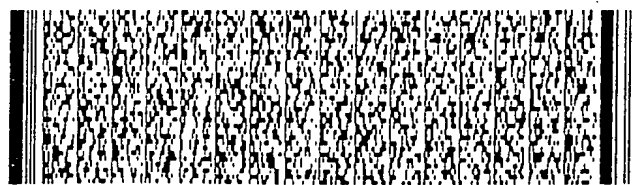
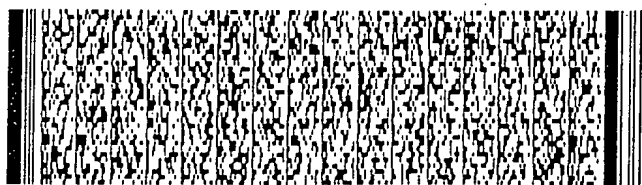
五、發明說明 (11)

用。所使用之超音波顯影劑的大小係以不超過10微米較佳，俾便能順利通過微血管。本發明之方法以及系統中所使用的超音波顯影劑，可經由靜脈注射，亦可透過導管注入。

施加強度大於0.1 Mpa之超音波時，顯影劑的氣泡會開始產生非線性的振動 (Non-linear oscillation)，並發出諧波 (Harmonics) 訊號。由於氣泡的諧波訊號遠大於組織的諧波訊號，因此，在微循環內的顯影劑訊號就會和週邊組織產生強烈的對比，組織的血流狀態就能夠被清楚的顯示出來，包括心肌、腎臟的灌注狀態，以及腫瘤的血管分佈等。如前述，使所擷取之立體結構影像與超音波顯影劑之3D血管攝影影像進行影像融合後，可選擇最有效之血管途徑，透過導管利用選定之血管途徑注入治療腫瘤之藥物。

透過導管注入治療腫瘤之藥物之後，立即施加強度至少為1 MPa之超音波或適當強度之震波，會使微泡或超音波顯影劑產生強烈的氣泡運動，在細胞膜形成非永久性的破洞，而增加細胞膜的通透性，而提昇投藥的吸收性，可大幅降低投藥劑量，並維持高治療效果。然而，藥物的注入亦可在腫瘤細胞之細胞膜形成非永久性破洞後進行，同樣可使藥物精確地送達腫瘤細胞，發揮治療的效果。

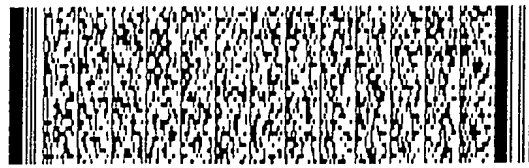
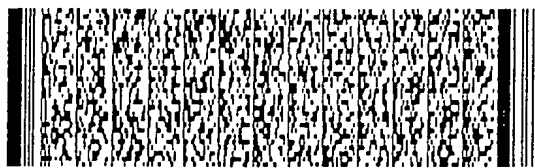
此外，本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統1復得與一具有資料處理能力之電子裝置相結合或搭配，用以提供本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之



五、發明說明 (12)

系統 1 於操作時資料的處理，該資料處理裝置可為個人電腦、筆記型電腦、伺服器、工作站、個人數位助理、液晶電腦或平板電腦等，且其中得包括有一顯示單元，用以顯示透過該影像擷取單元 100 與該影像融合單元 110 所擷取與融合之影像及其操作時之狀況、該注射裝置 120 執行注射時之操作狀況、以及該能量轉換模組 130 傳輸能量時之操作狀況；以及一輸入單元，用以提供使用者輸入操作本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統 1 及所結合或搭配之該資料處理裝置所需的指令及 / 或參數。

上述實例僅係用以例示說明本發明之原理及功效，而非用以限制本發明。任何熟悉此項技藝之人士均可在不違背本發明之技術原理及精神的情況下，對上述實例進行修改與變化。因此，本發明之權利保護應如後述之申請專利範圍所列。



圖式簡單說明

[圖式簡單說明]

第 1 圖係為一方塊示意圖，其中顯示本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統的基本系統架構；以及

第 2 圖係為一流程圖，其中顯示透過前述之將大分子物質導入活體目標細胞之系統，執行將大分子物質導入活體目標細胞之系統之方法時的流程步驟。

1 將大分子物質導入活體目標細胞之系統

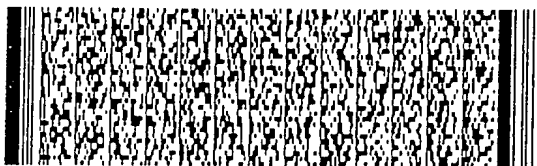
100 影像擷取單元

110 影像融合單元

120 注射裝置

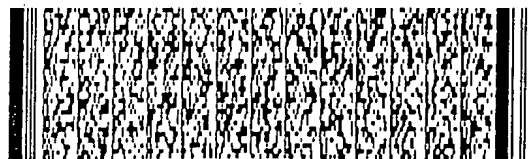
130 能量轉換模組

140 微處理單元



六、申請專利範圍

1. 一種將大分子物質導入活體目標細胞之方法，包括下列步驟：
 - (1) 擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像；
 - (2) 擷取目標細胞所位於之器官組織的3D血管攝影影像；
 - (3) 使該立體結構影像與該3D血管攝影影像進行影像融合，選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物質之輸送途徑；
 - (4) 利用選定之血管途徑，透過導管注入微泡，使微泡分佈於目標細胞周緣，並施加能量使目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞；以及
 - (5) 利用選定之血管途徑，注入欲導入目標細胞之大分子物質，使該等大分子物質透過細胞膜之破洞進入目標細胞。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該立體結構影像係利用電腦斷層掃描(CT)獲得。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該立體結構影像係利用核磁共振造影(MRI)獲得。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該3D血管攝影影像係利用X-光螢光顯示獲得。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該透過導管注入之微泡體積係小於10微米。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，復包括：利用脈衝波使



六、申請專利範圍

組織液產生微泡之步驟，且該產生微泡之步驟係於目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之步驟前進行。

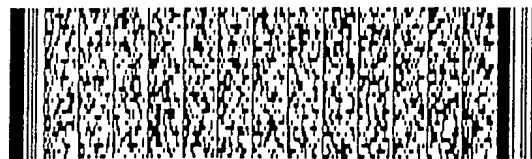
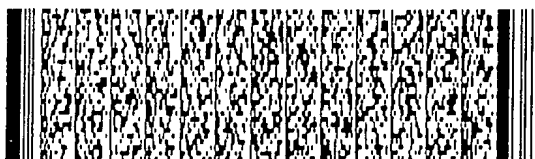
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，用以使目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之能量係強度為1 Mpa以上之超音波。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，欲導入目標細胞之大分子物質係藉由導管注入。
9. 一種將大分子物質導入活體目標細胞之方法，包括下列步驟：
 - (1) 擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像；
 - (2) 擷取目標細胞所位於之器官組織的3D血管攝影影像；
 - (3) 使該立體結構影像與該3D血管攝影影像進行影像融合，選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物質之輸送途徑；
 - (4) 利用選定之血管途徑，透過導管注入人造血，並施加能量使目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞；以及
 - (5) 利用選定之血管途徑，注入欲導入目標細胞之大分子物質，使該等大分子物質透過細胞膜之破洞進入目標細胞。
10. 如申請專利範圍第9項之方法，復包括：利用脈衝波使組織液產生微泡之步驟，且該產生微泡之步驟係於目



六、申請專利範圍

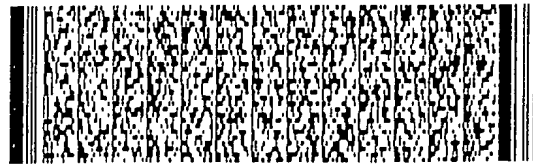
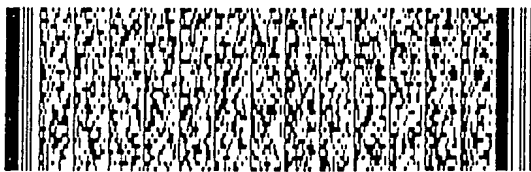
標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之步驟前進行。

11. 如申請專利範圍第9項之方法，其中，用以使目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之能量係強度為1 Mpa以上之超音波。
12. 如申請專利範圍第9項之方法，其中，欲導入目標細胞之大分子物質係藉由導管注入。
13. 如申請專利範圍第10項之方法，其中，藉由導管注入大分子物質之步驟係於目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之前進行。
14. 一種將大分子物質導入活體目標細胞之方法，包括下列步驟：
 - (1) 擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像；
 - (2) 注入超音波顯影劑，並擷取目標細胞所位於之器官組織的3D血管攝影影像；
 - (3) 使該立體結構影像與該3D血管攝影影像進行影像融合，選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物質之輸送途徑；
 - (4) 施加能量，使目標細胞周緣之超音波顯影劑產生生物效應，在目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞；以及
 - (5) 利用選定之血管途徑，注入欲導入目標細胞之大分子物質，使該等大分子物質透過細胞膜之破洞進入目標細胞。



六、申請專利範圍

15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中，該超音波顯影劑係小於 10 微米。
16. 如申請專利範圍第 14 項之方法，復包括：利用脈衝波使組織液產生微泡之步驟，且該產生微泡之步驟係於目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之步驟前進行。
17. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中，欲導入目標細胞之大分子物質係藉由導管注入。
18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中，藉由導管注入大分子物質之步驟係於目標細胞之細胞膜產生非永久性破洞之前進行。
19. 如申請專利範圍第 1、9 或 14 項之方法，係用於基因轉植、基因治療、藥物輸送、局部投藥以及治療實體腫瘤其中之一者。
20. 一種將大分子物質導入活體目標細胞之系統，係包括：
 - 一影像擷取單元，其係用以擷取目標細胞所位於之器官組織的立體結構影像，以及該目標細胞所位於之器官組織的 3D 血管攝影影像；
 - 一影像融合單元，其係用以融合該影像擷取單元所擷取之立體結構影像與該 3D 血管攝影影像進行影像融合，藉以選擇完全涵蓋目標細胞之血管作為大分子物質之輸送途徑；
 - 一注射裝置，其係透過一導管注入液體至該目標細胞，以及注入欲導入該目標細胞之大分子物質，俾

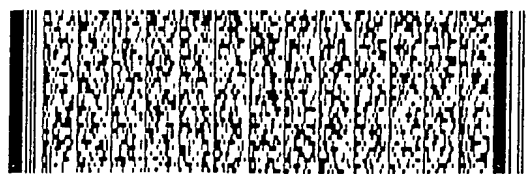
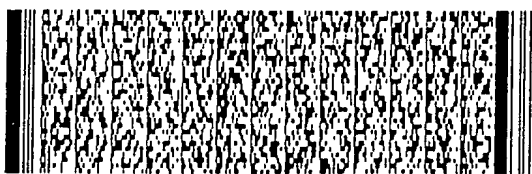


六、申請專利範圍

使該大分子物質透過該細胞膜之破洞進入該目標細胞；以及

一能量轉換模組，其係用以施加能量俾使該微泡液體產生生物效應，藉以於該目標細胞之細胞膜上形成非永久性破洞。

21. 如申請專利範圍第20項之系統，其中，該影像擷取單元係選自電腦斷層掃描裝置、核磁共振造影裝置以及血管攝影裝置所構成之組群之一者。
22. 如申請專利範圍第21項之系統，其中，該血管攝影裝置所取得之3D血管攝影影像係利用X-光螢光顯示獲得。
23. 如申請專利範圍第20項之系統，其中，該液體係為微泡液體、人造血以及超音波顯影劑其中之一者。
24. 如申請專利範圍第23項之系統，其中，該微泡液體、人造血以及超音波顯影劑之體積係小於10微米。
25. 如申請專利範圍第20項之系統，其中，該能量轉換模組所施加之能量係為一脈衝波。
26. 如申請專利範圍第20或25項之系統，其中，該能量轉換模組係為一超音波轉換模組。
27. 如申請專利範圍第26項之系統，其中，該超音波轉換模組係生成1 Mpa以上之超音波脈衝波。
28. 如申請專利範圍第20項之系統，係用於基因轉植、基因治療、藥物輸送、局部投藥以及治療實體腫瘤其中之一者。



六、申請專利範圍

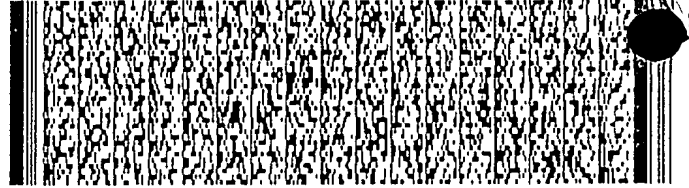
29. 如申請專利範圍第 21 項之系統，其中，該將大分子物質導入活體目標細胞之系統係與一資料處理裝置相結合。
30. 如申請專利範圍第 21 項之系統，其中，該將大分子物質導入活體目標細胞之系統係與一資料處理裝置相搭配。
31. 如申請專利範圍第 29 或 30 項之系統，其中，該資料處理裝置包括：
- 一顯示單元，用以顯示透過該影像擷取單元與該影像融合單元所擷取與融合之影像及其操作時之狀況、該注射裝置執行注射時之操作狀況、以及該能量轉換模組傳輸能量時之操作狀況；以及
 - 一輸入單元，用以提供使用者輸入操作本發明之將大分子物質導入活體目標細胞之系統及所結合或搭配之該資料處理裝置所需的指令及 / 或參數。
32. 如申請專利範圍第 29 或 30 項之系統，其中，該資料處理裝置係為個人電腦、筆記型電腦、伺服器、工作站、個人數位助理、液晶電腦及平板電腦其中之一者。



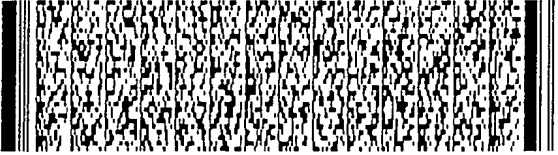
第 1/23 頁



第 2/23 頁



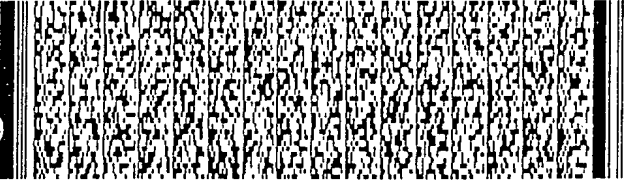
第 3/23 頁



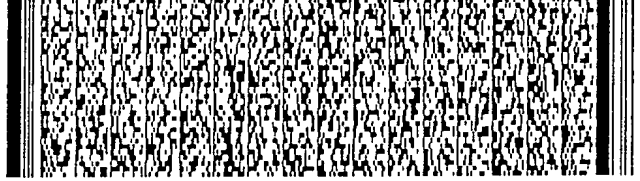
第 4/23 頁



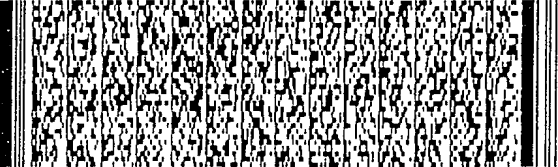
第 5/23 頁



第 5/23 頁



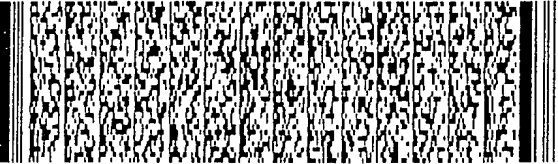
第 6/23 頁



第 6/23 頁



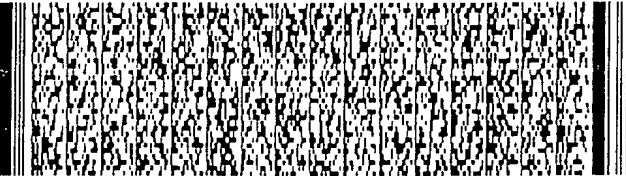
第 7/23 頁



第 7/23 頁



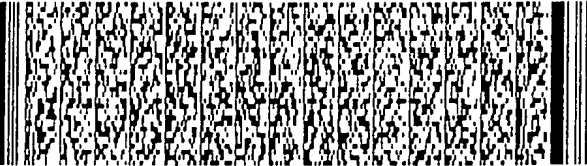
第 8/23 頁



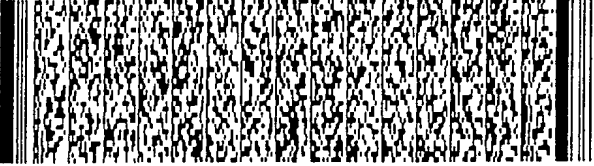
第 8/23 頁



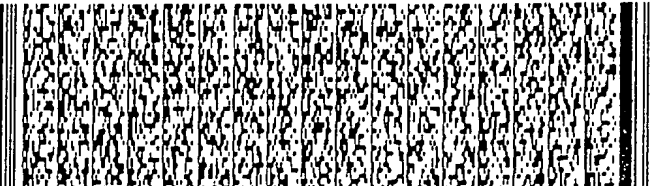
第 9/23 頁



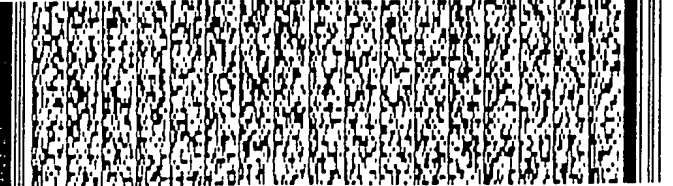
第 9/23 頁



第 10/23 頁



第 10/23 頁



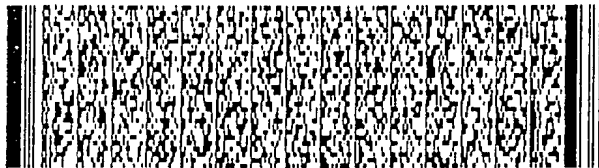
第 11/23 頁



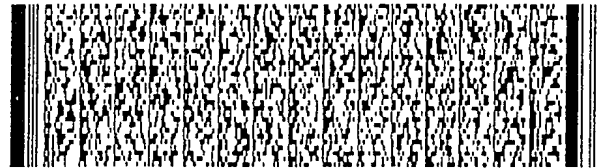
第 11/23 頁



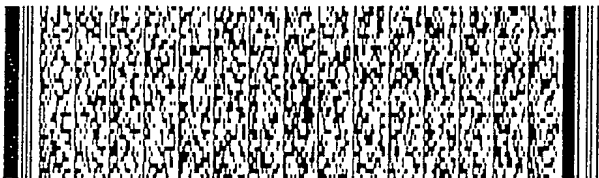
第 12/23 頁



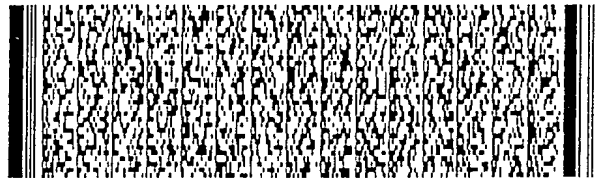
第 12/23 頁



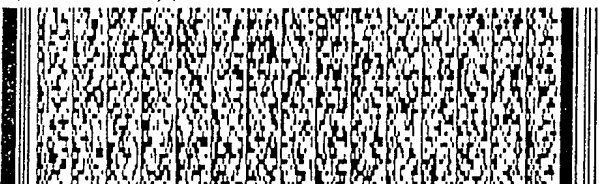
第 13/23 頁



第 13/23 頁



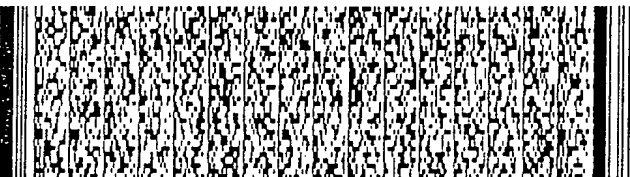
第 14/23 頁



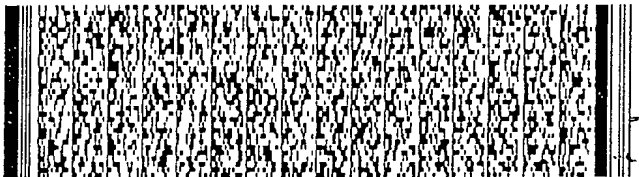
第 14/23 頁



第 15/23 頁



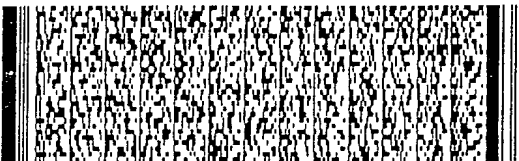
第 15/23 頁



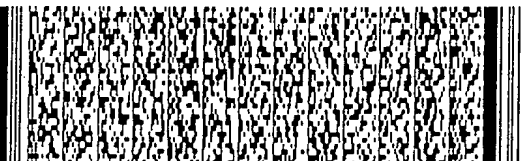
第 16/23 頁



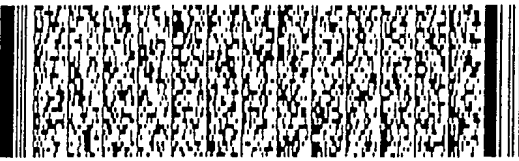
第 16/23 頁



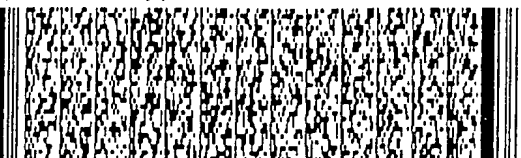
第 17/23 頁



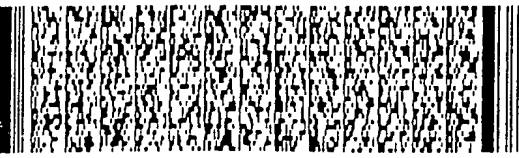
第 18/23 頁



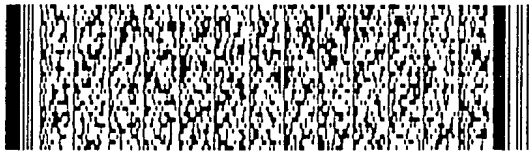
第 18/23 頁



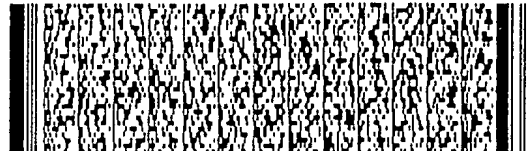
第 19/23 頁



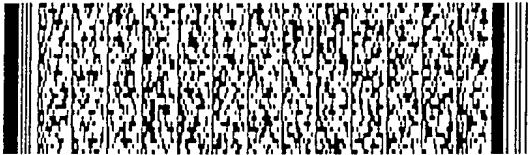
第 19/23 頁



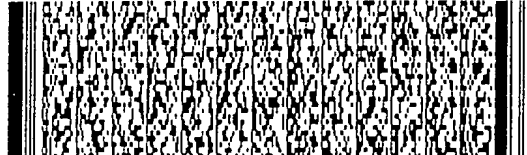
第 20/23 頁



第 20/23 頁



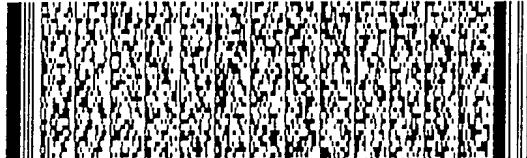
第 21/23 頁



第 21/23 頁



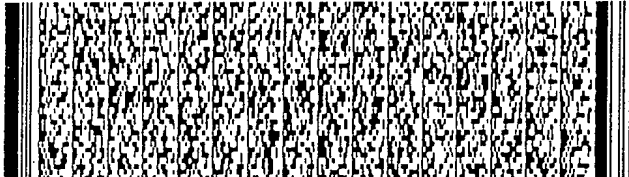
第 22/23 頁

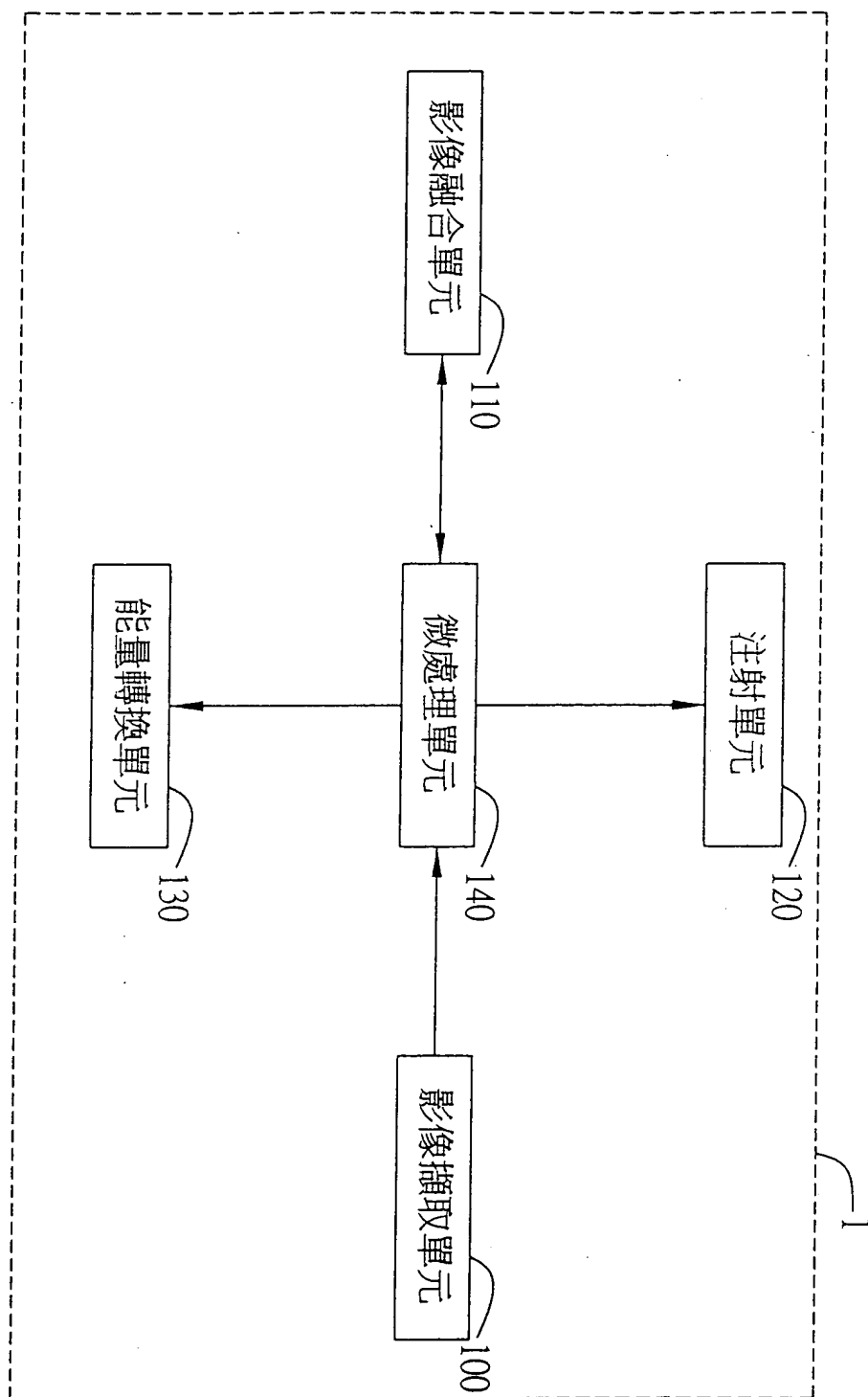


第 22/23 頁

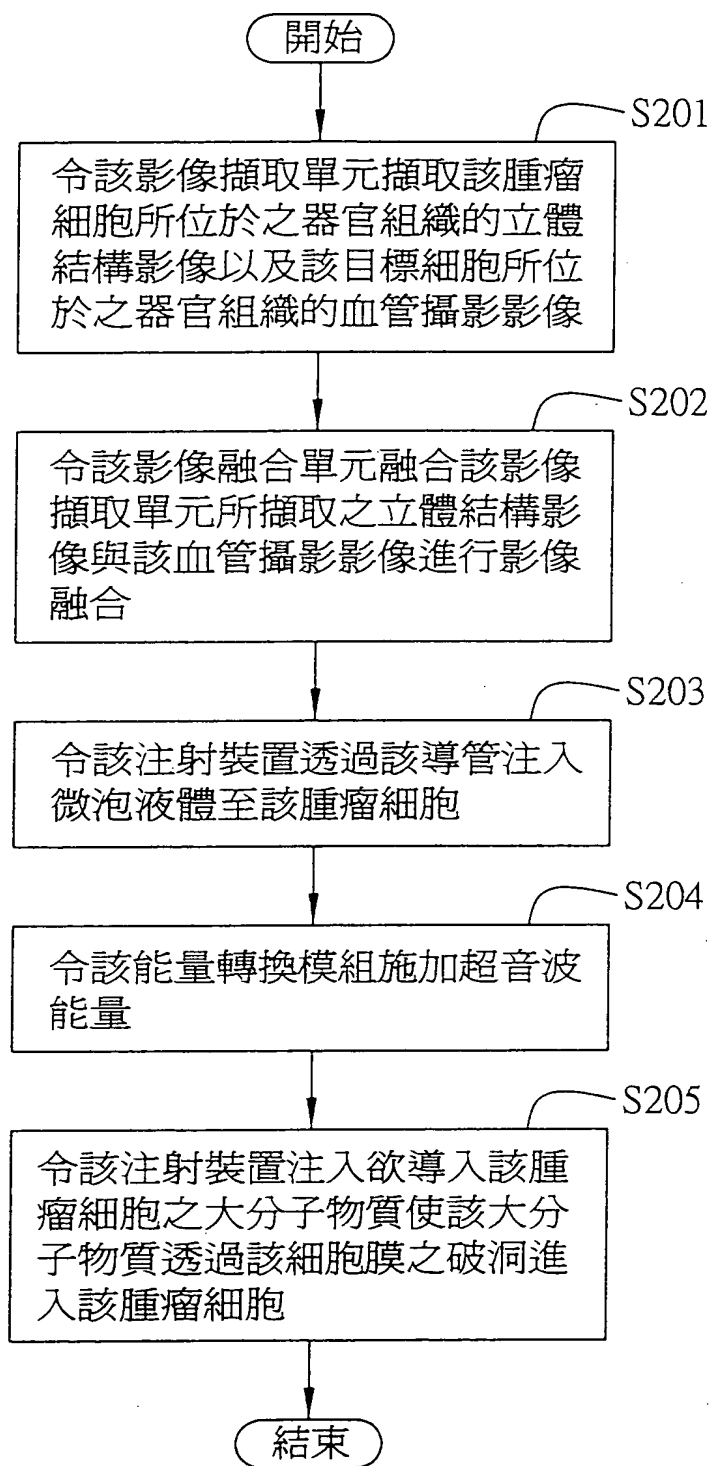


第 23/23 頁





第 1 圖



第 2 圖 (代表圖)